

PROYECTO Nº 10**Estudio de las transformaciones que experimenta la albúmina como consecuencia de procesos de glucosilación no enzimática (glicación o reacciones de Maillard).**

La glucosilación no enzimática es un proceso endógeno que contribuye a la modificación post-traducción de proteínas, formando aductos entre grupos amino de residuos Arg/Lys/N-terminal y carbonilos reductores (principalmente azúcares en el medio extracelular, pero también oxoaldehídos) originando especies conocidas como productos de glicación tempranos, intermedios y avanzados (los últimos denominados *AGEs*, *Advanced glycation end products*). La albúmina sérica es representativa del grupo de proteínas extracelulares que experimentan tales transformaciones, generando AGEs que se acumulan con el envejecimiento, situación que se vincula actualmente con el desarrollo de varias enfermedades tales como las complicaciones clínicas asociadas a la *diabetes mellitus* (retinopatías, neuropatías y nefropatías), la enfermedad de Alzheimer, cataratas y el envejecimiento en general. El mecanismo molecular detallado de la transformación por glicación no ha sido aún completamente caracterizado. Se sabe que la forma acíclica de un azúcar (o de un oxoaldehído como el metilglioxal) reacciona con residuos Lys(Arg) de la proteína formando una carbinolamina de vida corta que por eliminación de agua conduce a una base de Schiff (BS, predominante en forma cíclica glicosilamina). Ésta experimenta desde su forma acíclica, rearrreglos que pasando por un enol intermediario lleva a formar un "producto de Amadori" (PA). Posteriormente esas especies se transformarán en AGEs en condiciones oxidativas y no oxidativas.

Objetivo: Usando un polipéptido representativo de la Albúmina, que contenga en su secuencia varios residuos de Lys como modelo simple de la glicación de proteínas extracelulares con glucosa, proponga una estrategia de modelado que le permita analizar cuál residuo Lys sería el más propenso a reaccionar con glucosa, caracterizando las especies estables e inestables que participan en las primeras etapas del mecanismo (formación de carbinolamina, BS y su isómero cíclico; transformación de BS en enol y PA y la isomerización de esta última a la forma cíclica). Se pide información de alto grado de exactitud de las energías de reacción y activación de cada proceso.

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

1. Brownlee, M., Advanced Protein Glycosylation in Diabetes and Aging, *Annu.Rev.Med.* **1995**, 46:223–34.
2. Thornalley, P.J., Langborg, A. Minhas, H.S. Formation of glyoxal, methylglyoxal y 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem. J.*, **1999**, 344, 109.

Instrucciones generales: Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de las estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Escoja uno o más métodos de los introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a que elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y cómo procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8-14 de noviembre.

Tutor asignado para el desarrollo del trabajo: Laura Coitiño